Vom Krankenhaus des III. Ordens (Innere Abteilung)
Nymphenburg-München
Direktor: Professor Dr. H. Kämmerer.

Die perniciöse Anämie und die vier Jahreszeiten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

verfaßt und vorgelegt von

Chien Jen Liu

aus Canton / China

1939

Druckerei wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg-Aumühle

Vom Krankenhaus des III. Ordens (Innere Abteilung)
Nymphenburg-München
Direktor: Professor Dr. H. Kämmerer.

Die perniciöse Anämie und die vier Jahreszeiten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

verfaßt und vorgelegt von

Chien Jen Liu
aus Canton / China

1939

Druckerei wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg-Aumühle

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Professor Dr. Kämmerer.

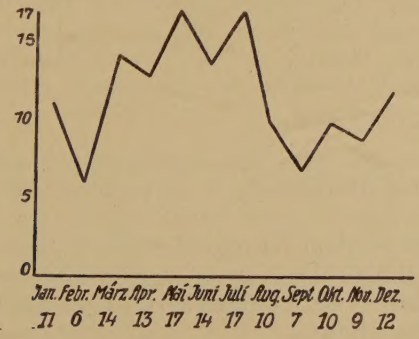
Dekan: Professor Dr. Dr. Dabelow

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

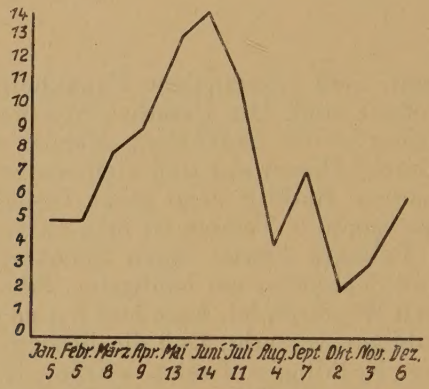
Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit.

Es ist bekannt, daß verschiedene Krankheiten zu gewissen Jahreszeiten häufiger sind. Die Ursachen hierfür sind recht verschieden: Änderung in der Ernährung, Mangel an Licht, Klimaeinflüsse, veränderte Lebensweise und viele andere, zum Teil noch unbekannte Ursachen. Rachitis zeigt einen Gipfel von Dezember bis März; die Spasmophilie-Tetanie ist eine ausgesprochene Frühjahrskrankheit; Pellagra besitzt einen Sommergipfel, Beri-Beri ist im August und September am häufigsten. Scharlach und Diphtherie haben einen Wintergipfel. Auch hier hat man einen Vitaminmangel anzuschuldigen versucht. Daß die Basedow'sche Krankheit einen Anstieg im Frühling aufweist, wurde vielfach beobachtet (Breiter, Hutter, Buszuyak, Oehme und Poll). Bekannt ist auch die Häufung der Cerebrospinalmeningitis von Januar bis April. Die Poliomyelitis anterior acuta ist besonders häufig im August, September und Oktober, akute Darmkatarrhe, Disenterie, Typhus, Paratyphus im August und September.

Es lag nun nahe, auch bei der perniciösen Anämie festzustellen, ob sie eine Häufung zu gewissen Jahreszeiten zeigt. Dabei kann man verschieden vorgehen: Entweder man stellt fest, wann die meisten Krankenhausaufnahmen stattfinden, oder man stellt fest, wann die Krankheit begonnen hat. Nun zeigt die perniciöse Anämie einen schleichenden Verlauf. Die ersten Zeichen zeigen sich schon Wochen und Monate lang, bevor der Kranke überhaupt die Klinik aufsucht. T i c h t e r hat eine Häufung der Zugänge von März bis Juli gefunden.

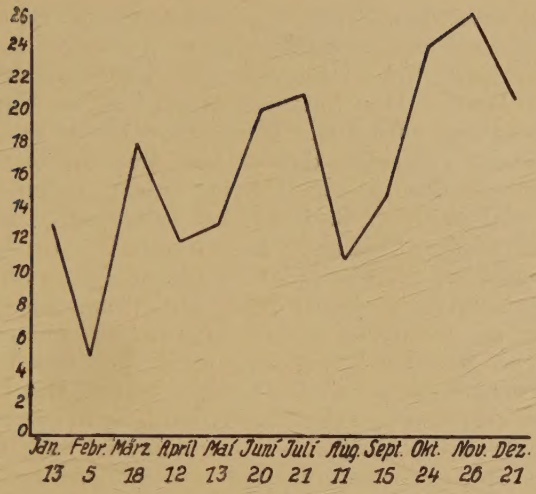


Scheidel gibt eine Häufung der Zugänge an im Mai und Juni. Hirsch fand folgende Kurve, die ebenfalls einen Gipfel im Mai und Juni aufweist.



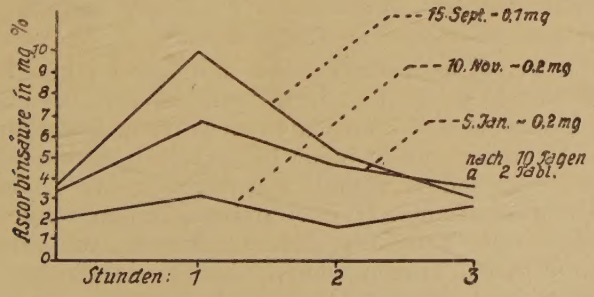
All diese Feststellungen zeigen ohne Zweifel eine gewisse Übereinstimmung. Wir halten es aber für wichtiger, festzustellen, wann die perniciöse Anämie am häufigsten beginnt, weil sich daraus vielleicht Anhaltspunkte ergeben könnten für eine der Ursachen dieser Krankheit. Die folgende Kurve zeigt, in welchen Monaten am häufigsten die ersten Krankheitszeichen aufgetreten sind. Als solche Anfangsbeschwerden haben wir genommen: Magen-Darmstörungen (Achylie, Durchfälle, Erbrechen) Nervenstörungen, Zungenerscheinungen, wie Brennen, Schmerzen, Wundsein, Bläschen, Möller-Huntersche Glossitis, Empfindlichkeit gegen saure Speisen. Sehr wichtig sind unter den Nervenstörungen pelziges Gefühl, Taubheit, Kribbeln an den Gliedmaßen, insbesondere an Händen und Füßen. Berücksichtigt wurden auch die blaßgelbliche Farbe der Haut und schließlich noch die Allgemeinstörungen (allgemeine Schwäche, Mattigkeit). Andere Zeichen haben wir nicht berücksichtigt, weil sie entweder zu selten oder zu unsicher, zu wenig Kennzeichnung sind.

Insgesamt wurden etwa 300 Krankengeschichten mit sicherer perniciöser Anämie durchgesehen. Sie stammen aus dem Nymphenburger- und dem Schwabinger Krankenhaus, der I. und II. Medizinischen Klinik und dem Krankenhaus r. d. Isar. Davon konnten wir nur 200 benützen, die eine sehr deutliche Vorgeschichte aufwiesen. Die restlichen 100 konnten wir wegen zu verschwommener Angaben nicht brauchen.



Man sieht einen deutlichen Gipfel im Oktober und November.

Nach den Untersuchungen Ippen's über die jahreszeitlichen Schwankungen des Vitamin C-gehaltes im Organismus wissen wir, daß bei Verabreichung von Vitamin C der Körper von Ende Oktober bis Anfangs Januar am wenigsten Vitamin C ausscheidet. Ippen folgert daraus, daß während dieser Zeit mehr von dem aufgenommenen Vitamin C zurückbehalten wird als in den anderen Monaten, weil der Körper Vitamin C-ärmer ist. Er spricht von einem Vitamin C-Defizit, das von Ende Oktober bis Anfangs Januar dauert.



Wenn wir die zwei letzten Kurven vergleichen, sehen wir einen Anstieg der perniciösen Anämie und ein Absinken des Vitamin C-gehaltes zur gleichen Zeit. Man könnte nun vermuten, daß da ein Zusammenhang besteht.

Nach dem bekannten Prinzip Castles entsteht die Perniciosa durch den Mangel zweier Stoffe, deren Wechselwirkung für die Blutbildung erforderlich ist. Diese beiden Stoffe sind der „extrinsic und intrinsic factor". Der „intrinsic factor" ist im Magensaft und in der Magenwand enthalten. Über seine Natur ist noch nichts bekannt. Manche vermuten, daß es sich um ein Hormon handle, andere aber können diese Meinung nicht teilen. Mauric B. Strauss und William B. Castle behaupten, im „extrinsic factor" mit ziemlicher Sicherheit das Vitamin B_2 oder einen diesem sehr nahestehenden Stoff erkannt zu haben. Es ist aber bis jetzt nicht gelungen, im Tierversuch durch Enthaltung des Vitamins B_2 eine Anämie zu erzeugen, die der Perniciosa entspricht. Nach H. Bomskov hat das Vitamin B_2 nichts mit der Wirkung des Leberextraktes auf die perniciöse Anämie zu tun. Der Leberschutzstoff läßt sich anreichern, wobei das Vitamin B_2 in die antianämisch unwirksame Fraktion übergeht. Bomskov ist auch der Ansicht, daß die Ursache der experimentellen Ziegenmilchanämie wahrscheinlich das Fehlen des „extrinsic factor" ist, der nach Castle und Strauss B_2 sein soll. Nun ist gerade die Ziegenmilch reich an B_2. Wir möchten aber erwähnen, daß die Ziegenmilchanämie nicht dasselbe ist, wie die Birmer'sche Anämie. Bemerkenswert ist die Wirkungslosigkeit des kristallinischen Vitamins B_2 (György) auf die experimentelle Perniciosa der Ratte (Bomskov). Lucy Wills und Alice Naish hatten mit Vitamin B_2 (aus Eiweiß gewonnen) zusammen mit menschlichem Magensaft keinen Erfolg bei einer Perniciosa, die auf Leber gut ansprach. F. Diehl und J. Kühnau versuchten mit einem Vitamin B_2-Präparat aus Bierhefe Perniciosakranke zu heilen. In keinem der drei Fälle konnte durch große B_2-Mengen eine Erhöhung des Hämoglobins und der Roten erzielt werden. Sie schließen daraus, daß B_2 nicht der exogene Factor von Castle sein könne.

Seyderhelm weist darauf hin, daß die Gefahr einer Hypovitaminose für A, B_1, B_2 und D in keiner Weise besteht für den gesunden Menschen unter normalen Ernährungsbedingungen. Die genannten Vitamine sind in jeder Jahreszeit in genügender Menge vorhanden. Ganz anders verhält sich dagegen das Vitamin C, bei dem die Möglichkeit einer Hypovitaminose in den Wintermonaten, zumal in Zeiten der Teuerung, durchaus besteht, vor allem in Ländern, die nur einen kurzen Sommer haben; desgleichen dort, wo die Kartoffel fast der einzige Vitamin C-Träger ist, ferner zu Zeiten physiologischer Bedarfssteigerung (jugendliches Wachstum, Schwangerschaft, Stillzeit usw.)

Daß es bei gewissen Magen-Darmkrankheiten zur C-Hypovitaminose kommen kann, darf man heute wohl annehmen. Im

achylischen Magensaft wird C wahrscheinlich zerstört. Beobachtungen von Seyderhelm sprechen dafür, daß der Ascorbinsäure eine bedeutende Rolle für die Eisenresorption (ascorbinsaures Eisen) zukommt. Infolge Achylie kann also nicht nur Vitamin C zerstört, sondern auch die Eisenresorption gehemmt sein. Die früher, vor Einführung der Lebertherapie, im Endzustand der perniciösen Anämie beobachteten Haut- und Schleimhautblutungen waren vielleicht Folgen eines Vitamin C-Mangels (Seyderhelm). Die auffallend günstige Beeinflussung der schweren Glossitis bei perniciöser Anämie durch Einspritzungen von Vitamin C in die Vene steht hiermit vielleicht in Zusammenhang (Volhard). Nach Untersuchungen von Seyderhelm und Grebe verursacht intravenöse Zufuhr des C-Vitamins starken Retikulozytenanstieg im Blute (Vitamin B_2 macht übrigens das gleiche). In dieser Hinsicht nimmt das Vitamin C eine Sonderstellung ein, denn es wirkt viel stärker auf die Retikulozytenausschwemmung als die anderen Vitamine. (A? B_2, D). Aber es handelt sich nicht um eine echte Mehrbildung. — Die Ascorbinsäure scheint den Eindruck der Leberwirkung bei der Behandlung der perniciösen Anämie mit Campolon zu beschleunigen (Stepp, Schröder und Kühnau).

Auch Minot ist der Ansicht, daß Vitamin C einen Einfluß auf das Blutbild hat. Er meint sogar, daß durch Vitamin C-Mangel eine normale Blutbildung nicht möglich ist und eine Anämie entstehen kann. Heinemann hat das Verhältnis des Vitamin C-Gehaltes im Plasma und den Erythrozyten untersucht. Er fand es umso stärker erhöht, je weniger Ascorbinsäure das Vollblut enthielt und je stärker die Anämie war. Schröder hat bei 32 verschiedenen Krankheiten den Vitamin C-Gehalt des Blutes bestimmt. Es ist nun auffallend, daß er gerade bei der perniciösen Anämie den niedrigsten Wert (2,5) gefunden hat. Allerdings hat er bei vielen Krankheiten nur einen einzigen Fall untersucht, so auch bei der Perniciosa.

Grunke und H. Otto fanden, daß bei Blutkrankheiten wie Leukämien und Perniciosa der Organismus wenig Vitamin C ausscheidet.

Auch das weiße Blutbild soll durch Vitamin C geändert werden. J. Andreu-Urra und E. Regli berichten von einem Leukozytensturz bei einer myeloischen Leukämie; das Blut sei normal geworden.

Kreitmair hat Versuche über die Pharmakologie der Ascorbinsäure angestellt. Er hat Katzen täglich 0,4 mg/kg Saponin. pur. alb. intraperitoneal gespritzt. Es wurden täglich beobachtet die Erythrozytenzahl, der Hämoglobingehalt und das Körpergewicht. Sobald eine Abnahme der Erythrozyten um 20—30 % eingetreten

war, erhielten sie verschiedene Mengen Ascorbinsäure intramuskulär oder per oral. Um jede unspezifische Wirkung auszuschließen, erhielten Kontrolltiere die gleiche Menge Zitronensäure oder physiologische Kochsalzlösung. Der Versuch zeigte, daß Ascorbinsäure sowohl parenteral wie verfüttert eine regenerierende Wirkung auf das Blutbild saponinanämischer Katzen ausübt. Er hat auch eine Steigerung der Aktivität verschiedener Wirkstoffe durch Vitamin C festgestellt; so des Leberfaktors, des Adrenalins, des Cholins, des Tyroxins.

Böger und Martin führen an, daß Vitamin C eine vierfache Wirkung auf das Blut und die blutbereitenden Organe ausübt. Es dichtet die Gefäße ab, es übt einen günstigen Einfluß auf das Knochenmark im Sinne einer gesteigerten Thrombozytenproduktion aus, es bewirkt eine Vermehrung des Serumalbumins und steigert die Gerinnungsfähigkeit. Die Blutregeneration soll bei perniciöser Anämie unter kombinierter Campolon-Vitamin C-Behandlung und bei sekundären Anämien unter kombinierter Eisen-Vitamin C-Behandlung rascher erfolgen. In diesem Zusammenhang haben Schröder, Diehl und Moll untersucht, ob in den handelsüblichen Leberpräparaten außer dem Antiperniciosaprinzip nicht auch gewisse Mengen Vitamin C enthalten sind, die mit der perniciosawirksamen Leberfraktion zusammen auf die Blutregeneration einwirken. Das lag schon deshalb nahe, weil in den Frischlebern verschiedener Tiere (Ratte, Huhn, Kalb, Schaf) das Vitamin C chemisch (beim Schaf auch histologisch) nachgewiesen werden konnte. Übrigens war den alten Seefahrern Frischleber als sehr wirksames Mittel gegen Skorbut bekannt. Durch Titration mit Tillmann'schen Reagens ergaben sich folgende Werte:

Namen des Präparates	Titrationswert entsprechend einem Gehalt an Ascorbinsäure in mg/%	
	n/100 Jodlösung	Tillmannsreagens
Campolon	99,4	100
Hepracton	26,6	58,3
Hepartrat	19,1	28,1
Hepatopson	24,4	30,7

Die verschiedenen Leberpräparate weisen also alle einen hohen Titrationswert auf, wenn auch nicht im gleichen Maße. Nach Dann und Tillmanns gehen Titrationswert und antiskorbutische Wirksamkeit völlig parallel.

Stepp hebt mit Nachdruck hervor, daß Avitaminosen auch dann entstehen können, wenn genügend Vitamine mit der Nahrung

zugeführt werden. Dies ist der Fall, wenn die Vitamine im Magen-Darmkanal zerstört werden, z.B. durch Bakterien. So weist er darauf hin, daß einige Colistämme und der Paratyphus B die Ascorbinsäure in 24 Stunden fast völlig zum Verschwinden bringen. Wir möchten in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, daß bei der perniciösen Anämie die Colibakterien im Dünndarm in großer Menge gefunden werden. Vielleicht ist das mit eine Ursache für die oben geschilderten Vitamin C-Verhältnisse bei der Perniciosa.

Dunlop, Melville und Herald Scorborough teilen mit, daß Vitamin C eine ausgesprochen günstige Wirkung auf die Blutarmut bei Skorbut ausübt. Sie sprechen auch die Vermutung aus, Vitamin C-Mangel könne eine zusätzliche Ursache für die Anämieentstehung sein, selbst wenn sich keine Skorbutzeichen nachweisen lassen; das gelte insbesondere für die Großstadtbevölkerung.

Castle ist der Meinung, der „extrinsic factor" sei Vitamin B_2. J. Melka weist darauf hin, daß zwischen dem B-Komplex und C ein Zusammenhang besteht. Er fand bei Ratten eine Verarmung der Organe an Vitamin C, insbesondere der Leber, wenn er die Tiere mit einer Nahrung fütterte, die frei war von Vitaminen des B-Komplexes. Er meint, daß die Ascorbinsäuresynthese herabgesetzt sei.

Perniciosa hat man bekanntlich bei Bandwurmträgern gefunden, auch bei Gravidität und Syphilis. Was die Syphilis anlangt, so kann man nicht ausschließen, ob es sich da nur um ein rein zufälliges Zusammentreffen mit Perniciosa handelt. Herbert Schmidel fand unter 169 Perniciosakranken nur 10 Syphilitiker; das geht nicht über den Zufall hinaus. — In der Schwangerschaft besteht ein Vitamin C-Defizit. Nach Gaethgens wird es bedingt durch ein Abwandern der Ascorbinsäure in die Placentaren und fötalen Speicherorgane. Falls ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und echter Perniciosa und ebenso zwischen Bandwürmern und echter Perniciosa besteht, könnte man auch da wieder an eine Störung des Vitamin C-Haushaltes denken. So wäre es möglich, daß Bandwürmer Vitamine im Darm zerstören oder ihre Resorption verhindern.

Zusammenfassung.

In dieser Arbeit wird eine Kurve gezeigt, aus der zu ersehen ist, in welchen Jahreszeiten die perniciöse Anämie am häufigsten beginnt. Im Anschluß an diese Kurve werden Überlegungen angestellt, ob zwischen Perniciosa und Vitamin C Zusammenhänge bestehen könnten. Dabei haben wir uns hauptsächlich auf Beobachtungen aus dem Schrifttum gestützt. Wir sind zu der Anschauung gelangt, daß bei der Entstehung der perniciösen Anämie neben anderen Ursachen auch Vitamin C eine Rolle spielen kann. Möglicherweise gehört Vitamin C auch zum „extrinsic factor" Castles, über dessen Natur man ja noch nichts sicheres weiß. Dies ist jedoch nur eine Vermutung, die Frage bleibt noch offen, ob es wirklich so ist. Wir hoffen, durch Versuche eine festere Grundlage für diese Vermutung finden zu können.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. H. Kämmerer für die Überlassung des Themas meinen herzlichsten Dank aussprechen. Auch Herrn Dr. Meyer danke ich für seine Anregungen.

Schrifttum.

Andreu-Urra, J. und Regli, E.: Wirkung von Ascorbinsäure auf das weiße Blutbild. Klin. Wschr. 1937 I (421—422).

Bomskov, H.: Vitamin B_2 und Perniciosaschutzstoff. Münchn. Med. Wschr. 1936.

Castle, B., Maurice B. Strauss und William: The extrinsic factor in pernicius and related anemias. Lancet 1932 II, 111.

Diehl, F. und Kühnau, J.: Ist Vitamin B_2 der therapeutisch wirksame äußere Faktor beim Morbus Biermer? Dtsch. Arch. Klin. Med. 76, S. 149—153, 1933.

de Rudder, B.: Grundriß einer Meteorobiologie des Menschen. Wetter- und Jahreszeiteneinflüsse. II. Auflage. Julius Springer Berlin 1938.

Dunlop, D., Melville and Herold Scorborough: Die spezifische Wirkung der Ascorbinsäure auf die Anämie bei Skorbut. Edinbourgh med. J., N. S. 42, 1935 S. 476—482.

Grunke, W. und Otto, H.: Die klinische Bedeutung des Vitamin C (l-Ascorbinsäure). Med. Klin. 1936 I, 52.

Goldhamer, S. M.: The presenc of the intrinsic factor of Castle in the gastric juice of patients with pernicious anämia. Amer. J. Med. Sci. 191, S. 405—410, 1936.

Gaethgens, Gerhard: Der Vitaminhaushalt in der Schwangerschaft mit besonderer Berücksichtigung der Vitamine A und C. I. Auflage, Th. Steinkopff, Dresden und Leipzig 1937.

Heinemann, M.: On the portition of ascorbic acid between plasma and erythrocytes. Acto brev. merl. physiol. etc. 6, 1936.

Ippen, F.: Über jahreszeitliche Schwankungen des Vitamin C-Gehaltes im Organismus. Sonderabdruck aus der Schweizer med. Wschr. 1935 I.

Kreitmair, H.: Beiträge zur Pharmakologie der Ascorbinsäure. Exper. Pathologie und Pharmakologie. 176. Band, 1934, S. 326.

Martin: Das Vitamin C und Blut. Die Med. Welt. 12. Oktober 1935, S. 1471.

Melka, J.: Über den Ascorbinsäuregehalt der Rattenorgane bei Avitaminose B. Pflügers Arch. 238, S. 74—77. 1936.

Minot, R. George: Anemias of intritional deficciency. J. Amer. Med. Assoc. 105, 1176, 1935.

Naegeli, Otto: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. V. Auflage. Julius Springer, Berlin 1931.

Schaumann, O. und Salzman-Helsingfors: „Die perniciöse Anämie" in Handbuch der Krankheiten des Blutes und der

blutbildenden Organe. Herausgegeben von A. Schittenhelm. Zweiter Band, I. Auflage, Julius Springer Berlin 1925.
Schröder, H.: Über einige wichtige Probleme des Vitamin C-Stoffwechsels. Dtsch. Med. Wschr. 1. April 1938, S. 469.
Schröder, H. und Diehl, F.: Enthalten die gebräuchlichen Leberpräparate Vitamin C? Klin. Wschr. 1935, S. 1073.
Schell, Ragner: Über den C-Vitaminstandard bei Achylia gastrica. Länssanat, Svenshögen, Hygiea (Stockholm) 95, S. 728—733, 1933.
Seyderhelm, R.: Zur Frage der relativen Avitaminosen (Hypovitaminosen). Dtsch. Med. Wschr. 1936, I. S. 625—627.
Stepp, W.: Das Schicksal des Vitamin C im Verdauungskanal. (Über die Einwirkung von Darmbakterien auf Vitamin C.) Münchn. Med. Wschr. 1935, S. 147—148.
Stepp, W., Kühnau J. und Schröder, H.: Die Vitamine und ihre klin. Anwendung. III. Auflage. Ferd. Enke, Stuttgart, 1938.
Tichter, Alfons: „Kryptogenetische perniciöse Anämie in den letzten 25 Jahren von 1901—1925". Inaug.-Diss. Emil Ebbring, Berlin 1927.

Lebenslauf.

Ich, Chien Jen L i u , wurde am 22. Juli 1911 in Toy-Son, Provinz Kwangtong, China geboren. Mit dem 7. Lebensjahre trat ich in die Volksschule von Toy-Son ein und darauf besuchte ich das 1. Provinzialgymnasium zu Canton. Von 1928—1931 war ich am Nan-Fang-Gymnasium in Shanghai, wo ich im Sommer 1931 das Reifezeugnis erlangte. Im Dezember 1932 kam ich nach Deutschland und begann im Frühjahr 1933 mein Medizinstudium. 4 Semester studierte ich an der Universität Freiburg/Br. und 7 Semester in München.